

53. Synthèse d'analogues structuraux de l'élédoïsine

2^{me} partie: Préparation de tétrapeptides, pentapeptides et hexapeptides intermédiaires

par Ed. Sandrin et R. A. Boissonnas

(21 XII 63)

Dans la première partie de ce travail [1]¹⁾, nous avons décrit la préparation d'une série de dérivés d'acides aminés, de dipeptides et de tripeptides qui nous ont servi de produits de départ pour synthétiser un grand nombre d'analogues de l'élédoïsine.

Dans cette deuxième partie, nous décrivons la préparation de tétrapeptides, de pentapeptides et d'hexapeptides (v. table), qui ont été élaborés à partir de ces produits de départ et qui ont été ensuite utilisés comme intermédiaires lors de ces synthèses d'analogues. Les stades finals de celles-ci feront l'objet de prochaines publications.

Peptides intermédiaires dont la préparation est décrite dans ce travail²⁾*Tétrapeptides*

CBO-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-OMe (IV-1)	CTB-Glu(OBz)-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (IV-18)
H-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-OMe (IV-2)	CTB-Glu(OH)-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (IV-19)
CTB-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-OMe (IV-3)	CTB-Glu(OH)-Pro-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (IV-20)
CTB-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-NHNH ₂ (IV-4)	Tri-Gly-Leu-Met-Gly-NH ₂ (IV-21)
CBO-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-OMe (IV-5)	H-Gly-Leu-Met-Gly-NH ₂ (IV-22)
CTB-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-OMe (IV-6)	CCP-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (IV-23)
H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-OMe (IV-7)	CTB-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (IV-24)
CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-OMe (IV-8)	H-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (IV-25)
CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-NHNH ₂ (IV-9)	CTB-Pro-Ser-Asp(NH ₂)-(CTB)Lys-OMe (IV-26)
CBO-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-OMe (IV-10)	CTB-Pro-Ser-Asp(NH ₂)-(CTB)Lys-NHNH ₂ (IV-27)
CBO-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-OH (IV-11)	CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-But-OMe (IV-28)
CBO-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-NHNH ₂ (IV-12)	CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-But-NHNH ₂ (IV-29)
CBO-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (IV-13)	Bz-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-OMe (IV-30)
H-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-Lys-OMe (IV-14)	Bz-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-NHNH ₂ (IV-31)
CTB-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (IV-15)	Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-OMe (IV-32)
CTB-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (IV-16)	Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (IV-33)
CBO-Glu(NHNH ₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-NHNH ₂ (IV-17)	Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (IV-34)
	Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-OMe (IV-35)
	Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-NHNH ₂ (IV-36)

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 440.

²⁾ Abréviations: CBO- = benzyloxycarbonyl-; CCP- = cyclopentylloxycarbonyl-; CTB- = *t*-butyloxycarbonyl-; Bz- = benzyl-; -Ile- = -isoleucyl-; -Nle- = -norleucyl-; -Nva- = -norvalyl-; -Pyr- = -pyroglutamyl-; -OCP = trichloro-2, 4, 5-phénoxy-; -ONP = *p*-nitrophénoxy-; -OBzN- = *p*-nitrobenzyloxy-. A part la glycine, tous les acides aminés utilisés sont de forme L.

Tétrapeptides (suite)

Bz-Pyr-Pro-Ser-Nva-OMe (IV-37)	H-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-NHNH ₂ (IV-43)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Nva-NHNH ₂ (IV-38)	H-Pyr-Pro-Ser-(CCP)Lys-NHNH-(CTB) (IV-44)
CBO-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-OMe (IV-39)	H-Pyr-Pro-Ser-(CCP)Lys-NHNH ₂ (IV-45)
CBO-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (IV-40)	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-OMe (IV-46)
CBO-Pyr-Pro-Ser-(CCP)Lys-NHNH-(CTB) (IV-41)	H-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (IV-47)
H-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-OMe (IV-42)	H-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (IV-48)

Pentapeptides

CBO-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (V-1)	Bz-Pyr-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe (V-10)
H-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (V-2)	Bz-Pyr-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (V-11)
CBO-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂ (V-3)	Bz-Pyr-Pro-Ser-Asp(NH ₂)-(CTB)Lys-OMe (V-12)
H-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂ (V-4)	Bz-Pyr-Pro-Ser-Asp(NH ₂)-(CTB)Lys-NHNH ₂ (V-13)
CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Met-NH ₂ (V-5)	
H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Met-NH ₂ (V-6)	
CCP-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (V-7)	
CTB-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (V-8)	
H-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (V-9)	

Hexapeptides

CTB-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (VI-1)	CBO-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂ (VI-11)
H-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (VI-2)	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂ (VI-12)
CTB-Ala-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-OMe (VI-3)	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH (VI-13)
CTB-Ala-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-NHNH ₂ (VI-4)	CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-OMe (VI-14)
CBO-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (VI-5)	CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-NHNH ₂ (VI-15)
CBO-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂ (VI-6)	CTB-Pro-Ser-Nle-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-OMe (VI-16)
H-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (VI-7)	CTB-Pro-Ser-Nle-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-NHNH ₂ (VI-17)
H-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂ (VI-8)	CTB-Ser-(CTB)Lys-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (VI-18)
H-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH (VI-9)	H-Ser-Lys-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (VI-19)
CBO-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (VI-10)	

Partie expérimentale³⁾

Les séchages au vide ont été effectués sous 10^{-2} à 10^{-3} Torr (16 h à 40° pour les analyses).

Les F. ont été déterminés sur un banc chauffant et sont corrigés (précision $\pm 2^\circ$).

Les électrophorèses sur papier ont été effectuées dans l'appareil à électrophorèse sous haute tension de WIELAND & PFLEIDERER [2]: au pH 1,9 ($E_{1,9}$) dans le mélange acide formique/acide acétique/eau (10:10:75); au pH 5,8 ($E_{5,8}$) dans le mélange pyridine/acide acétique/eau (9:1:90). $E_{1,9} = 0,8$ His indique qu'à pH 1,9 la substance migre 0,8 fois la distance que migre l'histidine. L'exposant *o* indique que le produit est examiné tel quel. L'exposant *a* indique un traitement préalable de 40 min à 20° par une solution de HBr 3N dans l'acide acétique glacial, suivi d'évaporation au vide. L'exposant *c* indique un traitement préalable de 15 min à 100° par l'acide acétique aqueux à 50%, l'exposant *d*, un traitement préalable de 1 h à 20° par l'acide trifluoroacétique, et l'exposant *h*, une hydrogénation préalable en présence d'un catalyseur au palladium.

Les réactifs utilisés pour la révélation des phérogrammes ont été décrits précédemment [3].

³⁾ Les microanalyses ont été effectuées dans notre laboratoire microanalytique (Dr W. SCHÖNIGER).

I. *Tétrapéptides*

N-CBO-L-Asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (IV-1). On dissout 10 g (22 mmoles) de bromhydrate de *L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle*⁴⁾ dans 100 ml de tétrahydrofurane contenant 5,5 ml (23 mmoles) de tributylamine, ajoute 90 g (23 mmoles) de *N-CBO-L-asparaginate de p-nitrophényle* [4] et agite le mélange 3 jours à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave par l'eau, HCl 1N, NaHCO₃ 1N, NaCl 30% et évapore à sec. On recristallise le résidu de l'éthanol à 96% chaud et obtient 9,8 g (72%) de *N-CBO-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle* de F. 240–245° (préfusion à 210–220°). $[\alpha]_D^{22} = -23,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-40^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,95$ Try; $E_{8,8}^g = 0,65$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{31}H_{41}O_8N_5$	Calc. C 60,8	H 6,7	O 20,9	N 11,5%
(611,7)	Tr. „ 60,8	„ 6,7	„ 20,7	„ 11,5%

L-Asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (IV-2). On dissout 9,5 g (15,5 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-1) dans 200 ml d'une solution 2N de HBr dans l'acide acétique. Après un séjour de 50 min à temp. ordinaire, on évapore au vide à 30–35°, reprend par l'éther, refroidit à 0°, essore, lave à l'éther puis à l'éther de pétrole et sèche; on obtient 8,9 g de produit de F. 140° (déc.). On redissout dans un mélange de méthanol et d'eau 1:1 et traite par de l'Amberlite IR-45 (forme basique). Après évaporation au vide puis séchage au vide poussé, on obtient 6,4 g (84%) de *L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle* de F. 170° (déc.). Pour l'analyse, un échantillon est recristallisé à partir de méthanol/éther (F. inchangé). $[\alpha]_D^{22} = -17,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-41^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^g = 0,95$ Try; $E_{8,8}^g = 0,67$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{28}H_{35}O_8N_5$	Calc. C 57,8	H 7,4	O 20,1	N 14,6%
(477,6)	Tr. „ 57,7	„ 7,4	„ 20,0	„ 14,5%

N-CTB-L-Asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (IV-3). – a) On dissout 6,5 g (13,6 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-2) dans 50 ml de diméthylformamide, ajoute 13 g (54 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle et agite le mélange 2 jours à temp. ordinaire. On évapore au vide à 60° jusqu'à obtention d'un solide gélatineux, triture dans 250 ml d'éther, essore, lave à l'éther et sèche. On reprend le solide dans 3 l d'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N, eau, NaCl 30%, sèche rapidement sur Na₂SO₄, concentre la solution à 500 ml env., chauffe pour redissoudre, ajoute 500 ml d'éther et garde 1 nuit à –20°. Après filtration, lavage à l'éther et séchage, on obtient 6,5 g (83%) de *N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle* de F. 189°. $[\alpha]_D^{22} = -26,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,95$ Try; $E_{8,8}^d = 0,65$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{28}H_{43}O_8N_5$	Calc. C 58,2	H 7,5	O 22,2	N 12,1%
(577,7)	Tr. „ 58,1	„ 7,6	„ 22,0	„ 12,1%

b) On dissout 0,83 g (2,0 mmoles) de *N-CTB-L-asparaginate de trichloro-2,4,5-phényle* (I-9) [1] dans 10 ml de diméthylformamide contenant 0,91 g (2,0 mmoles) de bromhydrate de *L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle*⁴⁾ et 0,3 ml (2 mmoles) de triéthylamine. On agite 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide à 60°, purifie et cristallise de la même façon que sous a). On obtient ainsi 0,86 g (75%) de *N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle* de F. 189°, de mêmes propriétés que le produit décrit sous a).

N-CTB-L-Asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrazide (IV-4). On dissout 6,5 g (11,2 mmoles) du produit précédent (IV-3) dans 90 ml de méthanol chaud, refroidit à temp. ordinaire, ajoute 24 ml d'hydrate d'hydrazine et garde le mélange 3 jours à temp. ordinaire. On évapore le solvant au vide, reprend le résidu par 200 ml d'eau à 5°, essore le solide, lave par l'eau, sèche et obtient 5,0 g (77%) de produit de F. 220° env. On recristallise par dissolution dans 250 ml de méthanol chaud et adjonction de 200 ml d'éther. Après séjour de 1 nuit à –20°, essorage du

⁴⁾ Obtenu à partir de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle* (III-4) [1] par action d'une solution de gaz bromhydrique dans l'acide acétique, suivie de précipitation à l'éther.

produit, lavage à l'éther et séchage, on obtient 4,0 g (61%) de N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrazide, de F. 240–245° suivi de solidification et deuxième F. à 260° env. $[\alpha]_D^{22} = -34^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-45^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^o = 0,75$ Try; $E_{5,8}^o = 0,8$ Try; $E_{1,9}^d = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^d = 0,65$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{27}H_{49}O_7N_7$ (577,7)	Calc. C 56,1	H 7,5	O 19,4	N 17,0%
	Tr. „ 56,1	„ 7,6	„ 19,2	„ 17,3%

N-CBO-(β-O-Benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (IV-5). – a) *Par la méthode au dicyclohexyl-carbodiimide.* Dans 200 ml de chloroforme refroidi à 0°, on dissout 18,8 g (41,4 mmoles) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle⁴), 6,00 ml (42,8 mmoles) de triéthylamine, 14,8 g (41,5 mmoles) de N-CBO-L-aspartate de β-benzyle⁵), ajoute 9,1 g (44 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (8,0 g), éloigne le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave par H₂O, HCl 0,5N, NaHCO₃ 1N, H₂O, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, concentre à 200 ml env., chauffe pour dissoudre, ajoute 700 ml d'éther et garde 1 nuit à –20°. On essore le produit cristallin, lave à l'éther, sèche et obtient 21,8 g (74%) de N-CBO(β-O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle de F. 135–136° (le produit se resolidifie ensuite, puis fond à plus haute temp. avec décomposition). $[\alpha]_D^{22} = -23^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $-19^\circ \pm 1^\circ$ (diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,84$ Try; $E_{5,8}^a = 0,3$ Try; $E_{1,9}^h = 0,85$ Try; $E_{5,8}^h = 0,3$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{38}H_{46}O_9N_4$ (702,8)	Calc. C 64,9	H 6,6	O 20,5	N 8,0%
	Tr. „ 64,5	„ 6,8	„ 20,3	„ 8,3%

b) *Par la méthode à l'ester actif.* On dissout 5,0 g (11 mmoles) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle⁴) dans 30 ml de chloroforme, ajoute 1,62 ml (11,5 mmoles) de triéthylamine puis 5,9 g (11,5 mmoles) de N-CBO-(β-O-benzyl)-L-aspartate de trichloro-2,4,5-phényle (I-11) [1] et agite le mélange 1 nuit à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N, NaHCO₃ 1N, eau, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec. Le résidu est trituré dans de l'éther de pétrole, essoré et recristallisé par addition de 250 ml d'éther à sa solution dans 150 ml d'acétate d'éthyle chaud. On obtient ainsi 4,8 g (62,5%) de N-CBO-(β-O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle de F. 136°. $[\alpha]_D^{22} = -20,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-16^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 0,88$ Try; $E_{5,8}^a = 0,7$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

N-CTB-(β-O-Benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (IV-6). On dissout 281 mg (0,87 mmole) d'acide N-CTB-(β-O-benzyl)-L-aspartique (I-10) [1] dans 10 ml de chloroforme contenant 387 mg (0,87 mmole) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle⁴) et 0,122 ml (0,87 mmole) de triéthylamine, refroidit à 0°, ajoute 190 mg (0,92 mmole) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (155 mg), évapore le solvant, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave par l'eau, HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N, NH₄OH 0,5N, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec et cristallise de 15 ml d'acétate d'éthyle chaud et de 50 ml d'éther. On obtient 385 mg (66%) de N-CTB-(β-O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle de F. 170°. $[\alpha]_D^{22} = -21^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-20,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,83$ Try.

$C_{35}H_{48}O_9N_4$ (668,8)	Calc. C 62,8	H 7,2	O 21,6	N 8,4%
	Tr. „ 63,0	„ 7,6	„ 21,7	„ 8,6%

L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (IV-7). On hydrogène 19,8 g (28,1 mmoles) de N-CBO-(β-O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (IV-5) dissous dans un mélange de 200 ml de méthanol et 30 ml d'eau, en présence de 6 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné. Après 1½ h d'hydrogénation, on ajoute un mélange chaud de 200 ml de tétrahydrofurane et 40 ml d'eau, filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, éloigne le solvant au vide et dissout le résidu dans un mélange chaud de 150 ml de tétrahydrofurane et 60 ml d'eau. On ajoute 900 ml d'eau, garde une nuit à 0°, essore le précipité obtenu et le sèche. On obtient 8,6 g (64%) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle de F. 240°. De la liqueur-mère, on récupère encore 3,7 g de produit de F. 240°.

soit, au total, 12,3 g (92%). $[\alpha]_D^{22} = -17^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^o = 0,85$ Try; $E_{6,8}^o = 0,3$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{98}H_{34}O_7N_4$	Calc. C 57,7	H 7,2	O 23,4	N 11,7%
(478,5)	Tr. ,, 57,2	,, 7,5	,, 23,7	,, 11,7%

N-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucinate de méthyle (IV-8). On suspend 12,5 g (26 mmoles) du produit précédent (IV-7) dans 130 ml de diméthylformamide, chauffe à 60° pour dissoudre un peu, refroidit à temp. ordinaire, ajoute 3,66 ml (26 mmoles) de triéthylamine, agite, ajoute ensuite 27 g (113 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle et agite 4 jours à temp. ordinaire. On concentre à 52 g au vide à 60° , ajoute 20 ml d'eau, 26 ml de HCl 1N et extrait la solution aqueuse 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par H_2O , NaCl 30%, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec. Le résidu est repris par 150 ml d'éther, agité et gardé ensuite 1 nuit à -20° ; le solide est essoré, lavé avec de l'éther et séché. On obtient ainsi 12,0 g (80%) de *N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucinate de méthyle de F. 125°* (déc.). Un échantillon recristallisé pour l'analyse dans l'acétate d'éthyle/éther possède un F. inchangé. $[\alpha]_D^{22} = -55^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $-34^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,85$ Try; $E_{6,8}^d = 0,3$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{98}H_{42}O_9N_4$	Calc. C 58,1	H 7,3	O 24,9	N 9,7%
(578,7)	Tr. ,, 58,4	,, 7,5	,, 24,3	,, 10,2%

On obtient un produit identique par hydrogénation du *N-CTB-(β -O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucinate de méthyle (IV-6)*.

N-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-hydrazide (IV-9). On dissout 11,5 g (19,8 mmoles) de l'ester précédent (IV-8) dans 150 ml de méthanol, ajoute 35 ml d'hydrate d'hydrazine et garde la solution 5 jours à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, sèche au vide poussé en présence de H_2SO_4 conc., reprend le solide obtenu par 40 ml d'eau, amène le pH à 4,5 par HCl 4N, ajoute 50 ml de chlorure de méthylène, agite le mélange 1 h à temp. ordinaire, essore, lave à l'eau, au chlorure de méthylène, à l'éther et sèche. On obtient ainsi 10,0 g (87%) de *N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-hydrazide de F. 220°* (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -40^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-36,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-62,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^o = 0,68$ Try (révélation par chlore, FOLIN); $E_{1,9}^d = 1,0$ Glu (révélation par ninhydrine, chlore, FOLIN).

$C_{27}H_{42}O_6N_6$	Calc. C 56,1	H 7,3	O 22,1	N 14,5%
(578,7)	Tr. ,, 56,1	,, 7,6	,, 21,9	,, 14,5%

N-CBO-L-Glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-N ϵ -CBO-L-lysinate de méthyle (IV-10). On dissout 5,4 g (14,3 mmoles) de *N-CBO-L-glutaminyl-L-proline (II-7)* [1] dans un mélange, refroidi à 0° , de 35 ml de chlorure de méthylène et de 35 ml d'acétonitrile, contenant 5,5 g (14,5 mmoles) de *L-séryl-N ϵ -CBO-L-lysinate de méthyle (II-33)* [1]. On ajoute 3,1 g (15 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide et 10 ml de chlorure de méthylène, laisse 20 h à 0° , filtre et lave avec du tétrahydrofurane, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu avec de l'éther, agite et filtre. On recristallise le solide par dissolution dans du tétrahydrofurane chaud et adjonction d'éther jusqu'à léger trouble, garde 3 jours à -20° , filtre et recristallise à nouveau de 130 ml de tétrahydrofurane chaud additionnés de 130 ml d'éther. Après séjour d'une nuit à 0° , filtration et séchage au vide poussé, on obtient 7,0 g (66%) de *N-CBO-L-glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-N ϵ -CBO-L-lysinate de méthyle de F. 110°* (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -54^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-61^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $-36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,77$ His; $E_{6,8}^a = 1,4$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{36}H_{46}O_{11}N_6$	Calc. C 58,3	H 6,5	O 23,8	N 11,3%
(740,8)	Tr. ,, 58,1	,, 6,8	,, 23,5	,, 11,3%

N-CBO-L-Glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-N ϵ -CBO-L-lysine (IV-11). On suspend 1,00 g (1,35 mmole) de l'ester précédent (IV-10) dans 15 ml de méthanol et ajoute 1 ml de NaOH 4N. Le produit se dissout en 2-3 min, puis précipite après 15 min environ. On ajoute alors 1 ml d'eau et laisse encore 45 min à 22° . On évapore à sec au vide, reprend le résidu par 10 ml d'eau, acidifie à pH 2, essore le précipité formé, lave avec de l'eau et sèche au vide poussé. On dissout le produit obtenu dans un mélange de 30 ml de tétrahydrofurane et 15 ml d'eau, et précipite par addition de 150 ml d'eau. On refroidit à 0° , filtre, lave à l'eau, sèche au vide poussé sur KOH et obtient 0,60 g (62%)

–62° ± 1° ($c = 2$; acide acétique à 95%); –68,0° ± 1° ($c = 2$; méthanol); –43° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,8$ His; $E_{5,8}^d = 1,5$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{30}H_{52}O_{11}N_6$	Calc.	C 53,6	H 7,8	O 26,2	N 12,5%
(672,8)	Tr.	„ 53,7	„ 7,9	„ 25,6	„ 12,4%

N-CTB-L-Glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-16). On dissout 2,7 g (4,0 mmoles) du produit précédent (IV-15) dans 20 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine et garde 1 jour à température ordinaire. On évapore au vide le solvant, reprend par du méthanol, évapore à nouveau, sèche le résidu obtenu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., suspend la masse dans du chlorure de méthylène, agite, laisse 1 nuit à –20°, filtre, lave avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 2,8 g de produit de F. env. 110°, qu'on purifie par dissolution dans 30 ml de méthanol, addition d'éther jusqu'à trouble naissant et séjour de 3 jours à –20°. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'éther et séché. On obtient ainsi 1,75 g (65%) de *N-CTB-L-glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide* de F. 110° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -61° ± 1°$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); 63° ± 1° ($c = 2$; méthanol); –35° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^o = 0,66$ Try; $E_{5,8}^o = 0,5$ Try; $E_{1,9}^d = 0,85$ His; $E_{5,8}^d = 1,15$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{29}H_{52}O_{10}N_8$	Calc.	C 51,8	H 7,8	O 23,8	N 16,7%
(672,8)	Tr.	„ 51,6	„ 8,0	„ 23,6	„ 16,7%

N-CBO-(γ-Hydrazide)-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-17). On dissout 1,6 g (2,2 mmoles) de *N-CBO-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate* de méthyle (IV-39) dans un mélange de 30 ml de méthanol et de 6 ml d'hydrate d'hydrazine, laisse reposer une nuit à temp. ordinaire, filtre du précipité formé et lave avec du méthanol puis avec de l'éther. Après séchage au vide, on obtient 1,2 g (75%) de *N-CBO-(γ-hydrazide)-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-hydrazide* de F. 220°. $[\alpha]_D^{25} = -53° ± 1°$ ($c = 1,5$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^o = 1,0$ Try; $E_{5,8}^o = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN).

$C_{35}H_{49}O_{10}N_9$	Calc.	C 55,5	H 6,6	O 21,2	N 16,7%
(755,8)	Tr.	„ 55,0	„ 6,8	„ 21,2	„ 16,7%

N-CTB-(γ-O-Benzyl)-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (IV-18). On dissout, dans un mélange de 50 ml de chloroforme et 3 ml d'acétonitrile, 3,2 g (7,37 mmoles) de *N-CTB-(γ-O-benzyl)-L-glutamyl-L-proline* (II-8) [1], 2,56 g (7,37 mmoles) de *L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate* de méthyle (II-32) [1], refroidit à 0°, ajoute 1,57 g (7,6 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 5 h à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (1,5 g), évapore le solvant au vide, dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique par HCl 0,5N à 0°, NaCl 30%, NH₄OH 0,5N, NaHCO₃ 1N, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, dissout le résidu dans 50 ml d'éther, ajoute 150 ml d'éther de pétrole, décante du produit gommeux obtenu, redissout dans 100 ml d'éther, ajoute lentement 200 ml d'éther de pétrole, garde à –20° 1 nuit, triture le solide formé, filtre, lave avec de l'éther de pétrole, sèche au vide poussé à 25° et obtient 4,4 g (79%) de *N-CTB-(γ-O-benzyl)-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate* de méthyle de F. 60–65° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -54° ± 1°$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); –32° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,2$ Glu; $E_{5,8}^d = 1,3$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{37}H_{57}O_{12}N_5$	Calc.	C 58,3	H 7,5	O 25,2	N 9,2%
(763,9)	Tr.	„ 58,3	„ 7,8	„ 25,3	„ 9,4%

N-CTB-L-Glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (IV-19). On hydrogène 4,4 g (5,78 mmoles) de l'ester précédent (IV-18) dissous dans 100 ml de méthanol, en présence de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préalablement réduit, filtre sur Hyflosupercel, évapore le solvant au vide et obtient après séchage au vide poussé 3,9 g (100%) de *N-CTB-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate* de méthyle de F. 85° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -58,5° ± 1°$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); –39° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,3$ Glu; $E_{5,8}^d = 0,71$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{30}H_{51}O_{12}N_5$	Calc.	C 53,4	H 7,6	O 28,5	N 10,4%
(673,8)	Tr.	„ 53,0	„ 7,9	„ 28,1	„ 10,5%

N-CTB-L-Glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-20). On dissout 3,8 g (5,6 mmoles) du produit précédent (IV-19) dans 40 ml de méthanol, ajoute 8 ml d'hydrate d'hy-

drazine, garde le mélange 22 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène, évapore au vide, sèche au vide poussé à 40° en présence de H₂SO₄ conc., redissout le résidu dans 30 ml d'eau, amène le pH à 4,5 env. par HCl 1N, évapore au vide, ajoute du benzène, évapore à nouveau, reprend le résidu par 200 ml de chlorure de méthylène, ajoute du Na₂SO₄, filtre l'insoluble sur Hyflosupercel, évapore la solution à sec, redissout le résidu dans 25 ml de tétrahydrofuranne, ajoute de l'éther, garde le mélange à -20° 1 nuit, filtre du solide obtenu, lave avec de l'éther et sèche au vide poussé. On obtient ainsi 1,63 g (43%) de N-CTB-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 125° (déc.), soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{22} = -47 \pm 1^\circ$ ($c = 2\%$ acide acétique à 95%); $-36 \pm 1^\circ$ ($c = 2\%$ diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,67$ Try; $E_{6,8}^0 = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,89$ His; $E_{6,8}^d = 0,77$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{29}H_{51}O_{11}N_7$ (673,8)	Calc. C 51,8 Tr. ,, 51,4	H 7,6 ,, 7,8	O 26,2 ,, 25,8	N 14,6% ,, 14,5%
------------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	---------------------

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide (IV-21). On dissout 0,741 g (10 mmoles) de glycineamide [8] et 5,62 g (10 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthionine (III-21) [1] dans 30 ml de diméthylformamide, refroidit à 0°, ajoute 2,15 g (10,4 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 2 jours à 0°, filtre de la dicyclohexylurée, évapore le solvant à 60° au vide, reprend par un mélange d'acétate d'éthyle et de chlorure de méthylène, lave avec H₂O, NH₄OH 0,5N et NaHCO₃ 1N, NaCl 30% et HCl 0,5N glacé, filtre d'un insoluble, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans 50 ml de chlorure de méthylène, garde 1 h à temp. ordinaire, filtre d'un petit insoluble, ajoute 300 ml d'éther, garde 3 jours à -20°, filtre le précipité volumineux obtenu, lave avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 2,2 g (35,5%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide de F. 120° (déc.). Un échantillon recristallisé de la même façon pour l'analyse présente un F. inchangé. $[\alpha]_D^{22} = -5,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-14,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,95$ Try; $E_{6,8}^0 = 0,83$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{34}H_{43}O_4N_5S$ (617,8)	Calc. C 66,0 Tr. ,, 66,3	H 7,0 ,, 7,5	O 10,3 ,, 10,2	N 11,3 ,, 11,2	S 5,2% ,, 5,1%
----------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

Glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide (IV-22). On chauffe 15 min dans un bain à 110° une suspension de 1,7 g (2,75 mmoles) de l'amide précédent (IV-21) dans un mélange de 20 ml d'acide acétique et 20 ml d'eau, ajoute ensuite 30 ml d'eau, refroidit à 0°, filtre, lave à l'eau, évapore au vide le filtrat, reprend par du benzène, évapore à nouveau, triture le résidu dans de l'éther, filtre et sèche au vide. On reprend le résidu solide dans de l'eau, traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore à sec, reprend par du benzène, évapore à sec, sèche au vide, redissout dans 10 ml de méthanol, ajoute 200 ml d'éther, garde une nuit à -20°, filtre, lave avec de l'éther et sèche au vide poussé en présence de KOH solide. On obtient ainsi 0,60 g (57%) de glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide de F. 70° (déc.), très hygroscopique. $[\alpha]_D^{22} = -34 \pm 1^\circ$ ($c = 2,35$; acide acétique à 95%); $-27 \pm 1^\circ$ ($c = 2,25$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,85$ Glu; $E_{6,8}^0 = 0,86$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{18}H_{29}O_4N_5S$ (375,5)	Calc. C 48,0 Tr. ,, 48,5	H 7,8 ,, 8,1	O 17,0 ,, 16,8	N 18,7 ,, 19,1	S 8,5% ,, 8,5%
----------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

N-CCP-L-Isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-23). On dissout 2,43 g (10 mmoles) de N-CCP-L-isoleucine [9] dans 50 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine, refroidit à -10°, introduit 0,96 ml (10 mmoles) de chloroformiate d'éthyle, laisse encore 15 min à 0°, filtre dans une solution de 3,8 g (10 mmoles) d'acétate de glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-22) [1] et de 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml de tétrahydrofuranne et 5 ml d'eau. On garde la solution 1 h à 0° et 3 h à temp. ordinaire, ajoute 50 ml d'eau, concentre le mélange à 50 ml env., essore, lave à l'eau à 0° puis à l'éther. On cristallise le produit par addition de 700 ml d'eau à sa solution chaude dans 300 ml de tétrahydrofuranne et 30 ml d'eau, garde 1 nuit à 0°, essore le précipité obtenu, lave à l'eau, sèche, lave avec de l'éther, sèche et obtient 3,15 g (58%) de N-CCP-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, qui sont agités 3 h avec 50 ml de chlorure de méthylène, essorés et recristallisés dans le mélange tétrahydrofuranne/eau comme ci-dessus. On obtient ainsi 2,7 g (50%) de produit de F. 230-232°. $[\alpha]_D^{22} = -30 \pm 1^\circ$

($c = 2$; acide acétique à 95%); $-13,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^{a(4h)} = 0,95$ Try; $E_{6,8}^{a(4h)} = 0,8$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{25}H_{45}O_6N_5S$ (543,7)	Calc. C 55,2	H 8,4	O 17,7	N 12,9	S 5,9%
	Tr. ,, 54,7	,, 8,6	,, 18,0	,, 12,7	,, 5,8%

N-CTB-L-Isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-24). On dissout 4,4 g (19 mmoles) de *N*-CTB-L-isoleucine [7] dans 50 ml de tétrahydrofurane, ajoute 2,66 ml (19 mmoles) de triéthylamine, refroidit à -10° , ajoute 1,82 ml (19 mmoles) de chloroformiate d'éthyle, laisse 15 min à -5° et filtre dans un mélange de 3,8 g (10 mmoles) d'acétate de glycyl-L-leucyl-L-méthionylamide (III-22), 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine, 25 ml de tétrahydrofurane et 3 ml d'eau. On agite 1 h à 0° , garde 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu par 100 ml d'eau, agite, refroidit, essore, lave à l'eau, dissout dans 50 ml de méthanol chaud, ajoute 100 ml d'eau, refroidit à 0° , essore, lave à l'eau, sèche, lave à l'éther et obtient ainsi 3,45 g (65%) de *N*-CTB-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 218° . $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-22^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,95$ Try; $E_{6,8}^d = 0,75$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{24}H_{45}O_6N_5S$ (531,7)	Calc. C 54,3	H 8,6	O 18,1	N 13,2	S 6,0%
	Tr. ,, 54,3	,, 8,7	,, 18,5	,, 13,0	,, 6,0%

L-Isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25). - a) *A partir de IV-24*. On dissout 3,3 g (6,2 mmoles) de l'amide précédent (IV-24) dans 30 ml d'acide trifluoroacétique, garde la solution 1 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant, triture à l'éther et sèche. On obtient 3,35 g (100%) de trifluoroacétate de *L*-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 120° (déc.).

$C_{21}H_{38}O_6N_5SF_3$ (545,6)	Calc. C 46,3	H 7,0	N 12,8	S 5,9	F 10,4%
	Tr. ,, 45,8	,, 7,4	,, 13,4	,, 5,7	,, 10,5%

On libère la base en traitant son trifluoroacétate en solution aqueuse par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique. On évapore le filtrat au vide, ajoute au résidu du benzène et de l'alcool, évapore à sec, cristallise le résidu dissous dans 40 ml de méthanol chaud par addition de 200 ml d'éther, garde 1 nuit à -20° , essore, sèche et obtient 2,1 g (78%) de *L*-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 136° . $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-38^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^o = 1,0$ Try; $E_{6,8}^o = 0,75$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{19}H_{37}O_4N_5S$ (431,6)	Calc. C 52,8	H 8,7	O 14,8	N 16,3	S 7,4%
	Tr. ,, 52,6	,, 8,9	,, 14,4	,, 16,4	,, 7,3%

b) *A partir de IV-23*. On dissout 2,5 g (4,6 mmoles) de *N*-CCP-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-23) dans 50 ml d'une solution 4N de HBr dans l'acide acétique additionnés de 2 ml d'anhydride acétique et garde la solution 4 h à temp. ordinaire, éloigne ensuite le solvant au vide, triture le résidu avec de l'éther, essore, sèche, traite par de l'Amberlite IRA-410 de la même façon que ci-dessus et obtient, après cristallisation à partir de méthanol/éther, 1,26 g (64%) de tétrapeptide possédant des propriétés identiques à celles du produit décrit sous a).

N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N ϵ -CTB-L-lysinate de méthyle (IV-26). On dissout 2,52 g (8 mmoles) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20) [1] dans 24 ml de HCl 1N refroidi à -5° ajoute 8,5 ml de $NaNO_2$ 1N, puis, après 10 min à -5° , du Na_2CO_3 et du $NaHCO_3$ solides jusqu'à pH 8 env. On extrait l'azide obtenu avec de l'acétate d'éthyle froid, sèche sur Na_2SO_4 , concentre la solution à 50 ml env., puis ajoute 2,62 g (7 mmoles) de *L*-asparaginyll-N ϵ -CTB-L-lysinate de méthyle (obtenu par hydrogénation dans le méthanol, en présence de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné, de *N*-CBO-L-asparaginyll-N ϵ -CTB-L-lysinate de méthyle (II-6) [1]). On agite le mélange 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, ajoute de l'acétate d'éthyle, lave la solution par HCl 0,5N à 0° , NH_4OH 1N + $NaHCO_3$ 1N, NaCl 30%, sèche sur Na_2SO_4 , éloigne le solvant au vide, redissout dans 40 ml d'acétate d'éthyle bouillant, ajoute 100 ml d'éther, garde le mélange à -20° pendant 3 jours, filtre, lave avec de l'éther, sèche au vide et obtient 1,5 g (32%) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N ϵ -CTB-L-lysinate de méthyle de F. 125° (déc.).

$[\alpha]_D^{25} = -53,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-28^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,8$ His; $E_{5,8}^d = 1,35$ His (révélation par chlore, isatine et ninhydrine).

$C_{28}H_{50}O_{11}N_6$ Calc. C 52,9 H 7,7 O 26,8 N 12,8%
(658,8) Tr. „ 52,8 „ 7,7 „ 26,5 „ 12,9%

N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-27). On dissout 1,31 g (2 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-26) dans 20 ml de méthanol, ajoute 3 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 24 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu avec du benzène, évapore au vide, sèche au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., redissout le solide obtenu dans 8 ml de méthanol, ajoute 100 ml d'éther, garde le mélange à -20° 1 nuit, filtre, lave avec de l'éther, sèche au vide poussé et obtient 0,80 g (61%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 150° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -49^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-24,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,5$ Try; $E_{5,8}^d = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,83$ His; $E_{5,8}^d = 1,4$ His (révélation par chlore, FOLIN, isatine et ninhydrine).

$C_{28}H_{50}O_{10}N_8$ Calc. C 51,1 H 7,7 O 24,3 N 17,0%
(658,8) Tr. „ 50,6 „ 8,0 „ 24,1 „ 17,2%

N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-α-aminobutyrate de méthyle (IV-28). On dissout 2,52 g (8 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20) [1] dans 24 ml de HCl 1N refroidi à -5° , ajoute 8,5 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5° , ajoute du Na₂CO₃ et du NaHCO₃ solides jusqu'à pH 8 env., extrait l'azide avec de l'acétate d'éthyle froid, sèche la phase organique avec du Na₂SO₄, concentre au vide la solution à 50 ml env., ajoute 2,74 g (7,9 mmoles) de N^ε-CTB-L-lysyl-L-α-aminobutyrate de méthyle (obtenu par réduction dans le méthanol, en présence de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné, de N^α-CBO-N^ε-CTB-L-lysyl-L-α-aminobutyrate de méthyle (II-16) [1], garde le mélange à 0° 6 h puis 1 nuit à temp. ordinaire, ajoute de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N + NH₄OH 0,5N, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu dans 20 ml d'acétate d'éthyle chaud, ajoute 120 ml d'éther, garde à -20° 3 jours, filtre le précipité obtenu, le lave avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 3,35 g (67%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-α-aminobutyrate de méthyle de F. 135° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-37^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,3$ Glu; $E_{5,8}^d = 1,3$ His (révélation par chlore, isatine et ninhydrine).

$C_{29}H_{51}O_{10}N_5$ Calc. C 55,4 H 8,2 O 25,4 N 11,1%
(629,8) Tr. „ 55,2 „ 8,4 „ 25,1 „ 11,2%

N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-α-aminobutyryl-hydrazide (IV-29). On dissout 3,0 g (4,7 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-28) dans 30 ml de méthanol, ajoute 5 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 24 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend par du benzène, évapore à sec, sèche le résidu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., redissout le résidu dans 15 ml de méthanol, ajoute 150 ml d'éther, garde le mélange à -20° 1 nuit, filtre le précipité obtenu, le lave avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 2,24 g (75%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-α-aminobutyryl-hydrazide de F. 170°. $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-28^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,75$ Try; $E_{5,8}^d = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,88$ His; $E_{1,9}^d = 1,35$ His (révélation par chlore, FOLIN, isatine et ninhydrine).

$C_{28}H_{51}O_9N_7$ Calc. C 53,4 H 8,2 O 22,9 N 15,5%
(629,8) Tr. „ 53,7 „ 8,6 „ 22,6 „ 16,6%

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (IV-30). On dissout 10,25 g (32,4 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-proline (II-23) [1] dans un mélange de 150 ml de chloroforme et de 70 ml d'acétonitrile contenant 12,3 g (32,4 mmoles) de L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (II-33) [1], on refroidit à 0°, ajoute 7,0 g (34 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1 nuit à 0°, filtre, lave avec du chloroforme la dicyclohexylurée (6,0 g), évapore le filtrat au vide, redissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique avec HCl 1N, NaHCO₃ 1N, NH₄OH 1N, eau, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec, agite le résidu avec de l'éther, puis essore. Le produit est dissous dans 80 ml de chlorure de méthylène, précipité par de l'éther en excès, essoré puis repris dans 80 ml de chlorure de méthylène; on ajoute de l'éther jusqu'à léger trouble et garde la solution 1 nuit à -20° . Le solide formé est essoré, lavé avec

de l'éther et séché. On obtient ainsi 17,0 g (78%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle, hygroscopique, de F. 70° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-46^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 0,9$ Try; $E_{5,8}^a = 0,85$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{35}H_{45}O_6N_5$	Calc.	C 61,8	H 6,7	O 21,2	N 10,3%
(679,8)	Tr.	„ 61,6	„ 7,0	„ 21,0	„ 10,4%

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-31). On dissout 6,0 g (8,8 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-30) dans 40 ml de méthanol, ajoute 12 ml d'hydrate d'hydrazine et laisse un jour à température ordinaire. On évapore le solvant au vide ordinaire puis au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. On reprend la masse obtenue par 50 ml de chlorure de méthylène, filtre d'un petit insoluble, ajoute lentement 300 ml d'acétate d'éthyle, garde 2 jours à -20° , essore le solide formé, le lave avec de l'acétate d'éthyle puis avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 4,0 g (67%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-hydrazide de F. 110° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -70^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-40^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,7$ Try; $E_{5,8}^a = 0,5$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^a = 0,98$ Glu; $E_{5,8}^a = 0,75$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{34}H_{45}O_8N_7$	Calc.	C 60,0	H 6,7	O 18,8	N 14,4%
(679,8)	Tr.	„ 59,8	„ 6,6	„ 18,9	„ 14,4%

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle (IV-32). On hydrogène 8,7 g (12,8 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle (IV-30), dissous dans un mélange de 80 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 3 ml d'acide acétique, en présence de 2 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné. Après 2 h d'hydrogénation, on filtre sur Hyflo-Supercel, évapore au vide, sèche le résidu au vide poussé et cristallise par dissolution dans 30 ml de méthanol et adjonction d'éther. On garde 1 nuit à -20° , filtre, sèche à 40% et obtient 7 g (90%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle de F. 90° (déc.), très hygroscopique et très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-49^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-68^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 0,9$ Try; $E_{5,8}^a = 0,75$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{27}H_{39}O_7N_5 + 1H_2O$	Calc.	C 57,6	H 7,3	O 22,8	N 12,5%
(545,6 + 18)	Tr.	„ 58,0	„ 7,7	„ 22,9	„ 12,8%

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle (IV-33). – a) On dissout 6,8 g (11,2 mmoles) du produit précédent (IV-32) dans 70 ml de diméthylformamide, ajoute 1,57 ml (11,2 mmoles) de triéthylamine, 11 g (41 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle [7] et laisse 3 jours à température ordinaire. On évapore au vide à 60° , ajoute un mélange d'éther (3 parties) et d'éther de pétrole (1 partie), garde 1 nuit à -20° , décante, lave avec de l'éther, sèche, redissout le produit obtenu dans 200 ml de chlorure de méthylène, lave la solution organique 3 fois par de petits volumes d'eau et par NaCl 30%. On sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant, reprend le résidu dans 20 ml de chlorure de méthylène et précipite le produit par 300 ml d'éther. On garde 1 jour à -20° , triture, essore le produit pulvérulent, lave avec de l'éther et sèche. On obtient 5,5 g (76%) contenant encore de petites impuretés qui sont éliminées en répétant la précipitation de la même façon. On obtient alors 5,0 g (69%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle, très soluble dans l'eau et très hygroscopique. $[\alpha]_D^{25} = -68^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $-66,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-49,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,9$ Try; $E_{5,8}^a = 0,75$ His (révélation par chlore, ninhydrine).

$C_{32}H_{47}O_6N_5$	Calc.	C 59,5	H 7,4	O 22,3	N 10,9%
(645,7)	Tr.	„ 59,3	„ 7,8	„ 22,6	„ 11,2%

b) On obtient un produit identique avec un rendement de 75% par condensation, au moyen du dicyclohexyl-carbodiimide, de la N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-proline (II-23) [1] et du L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle (II-32) [1] dans un mélange de chloroforme et d'acétonitrile.

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-34). On dissout 5,0 g (7,7 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-33) dans 50 ml de méthanol, ajoute 9 ml d'hydrate d'hydrazine et garde 1 jour à température ordinaire. On évapore le solvant au vide de la trompe à eau, ajoute du benzène au résidu, évapore à nouveau puis sèche le produit au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. On dissout le produit dans 10 ml de chlorure de méthylène, ajoute

100 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'éther, garde 2 h à -20° , triture, essore le précipité, le lave avec de l'éther et le sèche. On purifie le produit par dissolution dans 15 ml de chlorure de méthylène, addition de 100 ml d'acétate d'éthyle et séjour de 1 nuit à -20° . On essore le précipité, le lave avec de l'éther et sèche. On obtient de cette façon 2,58 g (51,5%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 110° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -70^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-44^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-70^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^{\text{Cl}} = 0,72$ Try; $E_{5,8}^{\text{Cl}} = 0,9$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^{\text{d}} = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^{\text{d}} = 0,8$ His (révélation par ninhydrine, chlore et FOLIN).

$\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_8\text{N}_7$ (645,8)	Calc. C 57,6 Tr. „ 57,3	H 7,3 „ 7,4	O 19,8 „ 20,0	N 15,2% „ 15,0%
---	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucinate de méthyle (IV-35). On dissout 1,9 g (6 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-proline (II-23) dans un mélange de 20 ml de chloroforme et 5 ml d'acétonitrile, ajoute 1,4 g (6 mmoles) de L-séryl-L-norleucinate de méthyle (obtenu par hydrogénation dans le méthanol et en présence de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné, de N-CBO-L-séryl-L-norleucinate de méthyle (II-34) [1]) et 1,3 g (6,3 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide. On garde le mélange 4 h à 0° , filtre de la dicyclohexylurée (1,25 g), éloigne le solvant au vide, reprend par de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N, NaCl 30%, NaHCO_3 1N et NH_4OH 0,5N, NaCl 30%, sèche sur Na_2SO_4 , évapore au vide, redissout le résidu dans 20 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 200 ml d'éther, garde à -20° 1 nuit, essore le précipité, le lave avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 1,3 g (41%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucinate de méthyle de F. 60° (déc.), très hygroscopique. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -85,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-59,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^{\text{Cl}} = 0,3$ Try; $E_{5,8}^{\text{Cl}} = 0,5$ Try (révélation par chlore).

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_4$ (530,6)	Calc. C 61,2 Tr. „ 60,9	H 7,2 „ 7,6	O 21,1 „ 21,5	N 10,5% „ 10,5%
---	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrazide (IV-36). On dissout 0,7 g (1,32 mmole) de l'ester méthylique précédent (IV-35) dans 10 ml de méthanol, ajoute 1,5 ml d'hydrate d'hydrazine et garde la solution 20 h à temp. ordinaire. On évapore au vide, ajoute du méthanol, évapore, ajoute de l'éther, évapore, ajoute du benzène, évapore à nouveau puis sèche au vide poussé. On reprend le résidu par 10 ml de méthanol, ajoute 60 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'éther, garde à -20° 1 nuit, filtre, lave à l'éther, sèche et obtient 0,16 g (23%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrazide de F. 120° (déc.), très soluble dans l'eau. La solution-mère est évaporée à sec, le résidu trituré avec de l'éther, filtré et séché. On obtient encore 0,48 g de produit identique (91% au total). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -86,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-50^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^{\text{Cl}} = 0,86$ Try; $E_{5,8}^{\text{Cl}} = 0,5$ Try (révélation par chlore et FOLIN).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_6$ (530,6)	Calc. C 58,8 Tr. „ 58,3	H 7,2 „ 7,5	O 18,1 „ 18,2	N 15,8% „ 15,6%
---	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norvalinate de méthyle (IV-37). On dissout 3,5 g (8,4 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (III-45) [1] dans 24 ml de HCl 1N, refroidi à -5° , ajoute 8,5 ml de NaNO_2 1N, agite 10 min à -5° , ajoute 2,24 ml (16 mmoles) de triéthylamine puis un mélange refroidi à 0° de 50 ml de diméthylformamide, 1,34 g (8 mmoles) de chlorhydrate de L-norvalinate de méthyle [10], et de 1,12 ml (8 mmoles) de triéthylamine. On garde 1 h à 0° , 5 h à 10° , puis 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore le solvant au vide à 60° , reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave avec HCl 0,5N à 0° , NaHCO_3 1N, NaCl 30%, sèche sur Na_2SO_4 , évapore à sec, dissout le résidu dans 10 ml d'acétate d'éthyle chaud, ajoute 100 ml d'éther, garde le mélange 3 jours à -20° , filtre le précipité formé, le lave avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 1,5 g (33%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norvalinate de méthyle de F. 90° env., soluble dans l'eau. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -81,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-63^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^{\text{Cl}} =$ pas de migration; $E_{5,8}^{\text{Cl}} =$ pas de migration (révélation par chlore).

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{N}_4$ (516,6)	Calc. C 60,4 Tr. „ 60,3	H 7,0 „ 7,6	O 21,7 „ 21,4	N 10,8% „ 10,8%
---	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-hydrazide (IV-38). On dissout 1,3 g (2,5 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-37) dans 20 ml de méthanol, ajoute 3 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 24 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu par du benzène et évapore au vide. Le résidu est séché au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. et redissous dans 7 ml de méthanol. On ajoute 150 ml d'éther, garde le mélange 1 nuit à -20°, filtre du précipité obtenu, le lave avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 0,93 g (72%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-hydrazide de F. 120° env. $[\alpha]_D^{22} = -81^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-47^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,73$ Try; $E_{8,8}^a =$ pas de migration (révélation par chlore et FOLIN).

$C_{25}H_{36}O_6N_6$	Calc. C 58,1	H 7,0	O 18,6	N 16,3%
(516,6)	Tr. ,, 57,8	,, 7,4	,, 18,6	,, 16,2%

N-CBO-L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (IV-39). On dissout 6,00 g (16,7 mmoles) de *N*-CBO-L-pyroglutamyl-L-proline (II-24) [1] dans un mélange de 60 ml de chloroforme et 40 ml d'acétonitrile, ajoute 6,40 g (16,8 mmoles) de L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (II-33) [1], refroidit la solution à 0° et ajoute 3,60 g (17,5 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide. On laisse reposer 1 nuit à 0° puis filtre de la dicyclohexylurée (3,1 g) qu'on lave avec du chloroforme. On évapore le filtrat au vide, reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, lave la solution obtenue par HCl 0,5N, eau, NH₄OH 1N, eau, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore jusqu'à consistance sirupeuse, reprend par de l'éther, triture et décante après 1 h de repos. On redissout dans du chlorure de méthylène, précipite le produit avec de l'éther, refroidit à -20°, décante, lave avec de l'éther, sèche au vide poussé et obtient 10 g (83%) de *N*-CBO-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle, pulvérulent et hygroscopique, de F. env. 60°. $[\alpha]_D^{22} = -76^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-49,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-81,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 1,0$ Try; $E_{8,8}^a = 0,8$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{36}H_{45}O_{11}N_5$	Calc. C 59,7	H 6,3	O 24,3	N 9,7%
(723,8)	Tr. ,, 59,3	,, 6,6	,, 24,1	,, 9,9%

N-CBO-L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (IV-40). Dans un mélange refroidi à 0° de 40 ml de chloroforme et de 20 ml d'acétonitrile, on dissout successivement 1,85 g (5,35 mmoles) de L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (II-32) [1], 1,93 g (5,35 mmoles) de *N*-CBO-L-pyroglutamyl-L-proline (II-24) [1] et 1,14 g (5,55 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide. Après 1 nuit à 0°, on filtre de la dicyclohexylurée (1,1 g), évapore le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N à 0°, eau, NaCl 30%, NaHCO₃ 1N, NH₄OH 0,5N, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, sèche au vide poussé, triture dans l'éther, décante et obtient 2,9 g (78%) d'une poudre hygroscopique, qui est purifiée par dissolution dans 15 ml de chlorure de méthylène, addition d'éther et refroidissement à -20°. On obtient ainsi 2,1 g (57%) de *N*-CBO-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle, de F. 85–90° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -80^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-51,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-68,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 0,89$ Try; $E_{8,8}^a = 0,7$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{33}H_{47}O_{11}N_5$	Calc. C 57,4	H 6,9	O 25,5	N 10,1%
(689,8)	Tr. ,, 57,1	,, 7,2	,, 25,4	,, 10,0%

(*N*-CBO-L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (IV-41). On dissout 1,10 g (3,06 mmoles) de *N*-CBO-L-pyroglutamyl-L-proline (II-24) [1] dans un mélange de 40 ml de chloroforme et de 10 ml d'acétonitrile contenant 1,40 g (3,06 mmoles) de (L-séryl-N^ε-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (II-31) [1] et refroidit à 0°. On ajoute 0,65 g (3,15 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide, garde le mélange 2 jours à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (0,46 g), évapore le solvant au vide et reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle. La solution obtenue est lavée à l'eau à 0°, HCl 1N à 0°, eau à 0°, NaCl 30%, NH₄OH 1N, NaCl 30% et séchée sur Na₂SO₄. Après éloignement du solvant au vide, le résidu (2,3 g) est cristallisé par dissolution dans 40 ml d'acétate d'éthyle, adjonction de 80 ml d'éther et séjour de 3 h à -20°. On essore le précipité obtenu, le lave avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 1,50 g (61%) de (*N*-CBO-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide de F. 110–115°. $[\alpha]_D^{22} = -82^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-71,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$;

méthanol). $E_{1,9}^d = 0,73$ Try; $E_{5,8}^g = 0$; $E_{1,9}^a = 0,73$ Try (petite tache secondaire à 1,0 Glu) (révélation par chlore et FOLIN).

$C_{38}H_{54}O_{12}N_7$ (800,9)	Calc. C 56,9 Tr. ,, 56,6	H 6,8 ,, 7,2	O 24,0 ,, 24,0	N 12,2% ,, 12,2%
------------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	---------------------

L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (IV-42). On dissout 6,00 g (26,4 mmoles) de *L*-pyroglutamyl-*L*-proline (II-25) [1] dans un mélange de 100 ml de chlorure de méthylène et 60 ml d'acétonitrile contenant 10,64 g (28 mmoles) de *L*-séryl-*N^ε*-CBO-*L*-lysinate de méthyle (II-33) [1], refroidit la solution à 0° et ajoute 5,88 g (28,6 mmoles) de dicyclohexyl-carbo-diimide. On laisse 1 nuit à 0°, filtre et lave avec du chlorure de méthylène la dicyclohexylurée (5,4 g). On éloigne le solvant au vide, reprend par du chlorure de méthylène, lave par HCl 0,5 N, NaHCO₃ 1 N, NH₄OH 1 N et eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec. On reprend le résidu par 80 ml de chlorure de méthylène, ajoute 400 ml d'éther, refroidit à -20° pendant 2 h, filtre et lave à l'éther. On répète la précipitation et obtient 4,8 g (30%) de *L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N^ε*-CBO-*L*-lysinate de méthyle de F. 80° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -84^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,6$; acide acétique à 95%); $-39,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-62^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 1,0$ Try; $E_{5,8}^g = 0,9$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{28}H_{39}O_9N_5$ (589,6)	Calc. C 56,9 Tr. ,, 56,7	H 6,6 ,, 7,3	O 24,4 ,, 24,1	N 11,9% ,, 11,9%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	---------------------

L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-43). Dans 50 ml de méthanol refroidi à -10°, on dissout 5 g (8,5 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-42), ajoute lentement 10 ml d'hydrate d'hydrazine à -10°, laisse une nuit à 0°, évapore à 0° au vide de la trompe à eau pendant 4 h puis sèche au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. pendant 2 h. On triture le résidu avec de l'éther, filtre et sèche au vide poussé, suspend la masse obtenue dans 50 ml de chlorure de méthylène, agite pendant 1 h, filtre et lave avec du chlorure de méthylène puis avec de l'éther. On cristallise par dissolution dans 50 ml de méthanol, adjonction de 150 ml de chlorure de méthylène et de 100 ml d'éther et séjour de 3 h à -20°. On filtre, lave à l'éther, au chlorure de méthylène et encore à l'éther, sèche au vide poussé sur P₂O₅ et obtient ainsi 4,0 g (80%) de produit de F. env. 120° (déc.). Après une recristallisation supplémentaire dans les mêmes conditions, on obtient 3,1 g (62%) de *L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N^ε*-CBO-*L*-lysyl-hydrazide de F. 127° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -88^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-40^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 0,75$ Try; $E_{5,8}^g = 0,5$ Try; $E_{1,9}^a = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^g = 0,8$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{27}H_{39}O_8N_7$ (589,6)	Calc. C 54,9 Tr. ,, 54,9	H 6,7 ,, 7,0	O 21,7 ,, 21,8	N 16,6% ,, 16,5%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	---------------------

(L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (IV-44). On hydrogène 1,09 g (1,36 mmole) de (N-CBO-*L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N^ε*-CCP-*L*-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (IV-41), dissous dans 50 ml de méthanol, en présence de 0,5 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné. Après 5 h, on filtre sur Hyflo-Supercel, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu dans 5 ml de méthanol, précipite le produit par addition de 100 ml d'éther, refroidit 1 h à -20°, essore, lave avec de l'éther et sèche au vide poussé. On obtient ainsi 0,66 g (73%) de (L-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N^ε*-CCP-*L*-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide de F. 140-145° (déc.), soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -86^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-69^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $-41^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,8$ Try; $E_{5,8}^g = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN).

$C_{30}H_{48}O_{10}N_7$ (666,7)	Calc. C 54,1 Tr. ,, 54,0	H 7,3 ,, 7,7	O 24,0 ,, 24,3	N 14,7% ,, 14,5%
------------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	---------------------

L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CCP-L-lysyl-hydrazide (IV-45). On dissout 0,45 g (0,67 mmole) de l'hydrazide précédent (IV-44) dans 10 ml d'acide trifluoroacétique, garde la solution 1 h à température ordinaire, évapore le solvant au vide, triture avec de l'éther, essore, lave le précipité à l'éther et sèche. On dissout le solide (0,45 g) dans un peu d'eau, traite la solution avec de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore la solution au vide et sèche au vide poussé. On cristallise le résidu par dissolution dans du méthanol, addition d'éther et séjour d'une nuit à -20°, et obtient, après essorage et séchage, 0,25 g (66%) de *L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N^ε*-CCP-*L*-lysyl-hydrazide de F. 140° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -85,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%);

– 39,5° ± 1° ($c = 1$; diméthylformamide); – 60° ± 1° ($c = 1,5$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,76$ Try; $E_{8,8}^0 = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN).

$C_{25}H_{40}O_8N_7$	Calc. C 53,0	H 7,1	O 22,6	N 17,3%
(566,6)	Tr. „ 52,9	„ 7,7	„ 22,7	„ 17,0%

L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle (IV-46). – a) *Acétate*. On hydrogène 13 g (18 mmoles) de N-CBO-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle (IV-39) dissous dans un mélange de 100 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 2,5 ml d'acide acétique, en présence de 3,5 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné. Après 1½ h d'hydrogénation, on filtre sur Hyflo-Supercel, évapore le solvant au vide, ajoute du benzène et évapore à sec. On recrystallise le produit 2 fois par adjonction d'un excès d'éther à sa solution dans 25 ml de méthanol, suivie d'un séjour à – 15°. On filtre, lave avec de l'éther et sèche. On obtient 9,3 g (100%) d'acétate de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle très hygroscopique, de F. env. 94°. $[\alpha]_D^{25} = -90,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); – 52° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide); – 73,5° ± 1° ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{8,8}^0 = 0,8$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{20}H_{33}O_7N_5, CH_3COOH$	Calc. C 51,3	H 7,2	O 28,0	N 13,6%
(515,6)	Tr. „ 51,3	„ 7,4	„ 28,3	„ 13,2%

b) *Base*. On hydrogène 5,2 g (7,2 mmoles) de N-CBO-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle (IV-39) dissous dans 60 ml de méthanol en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné. Après 3 h d'hydrogénation, on éloigne le catalyseur, évapore le solvant au vide, redissout le résidu dans 20 ml de méthanol, et précipite le produit par adjonction d'éther en excès. On filtre, sèche au vide et obtient ainsi 2,45 g (75%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle de F. env. 80°, hygroscopique et très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -93,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{8,8}^0 = 0,8$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (IV-47). – a) On dissout 6,3 g (12,2 mmoles) de l'acétate précédent (IV-46) dans 80 ml de diméthylformamide contenant 1,75 ml (12,5 mmoles) de triéthylamine et ajoute 10,0 g (41,5 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle [7]. Après un séjour de 3 jours à temp. ordinaire, concentration à 27 g au vide à 60°, reprise par 300 ml d'éther, agitation à 25°, repos de 2 h à – 20°, décantation, lavage à l'éther et séchage au vide poussé, le produit obtenu (8 g) est redissous dans 200 ml de chlorure de méthylène et la solution est lavée 3 fois par 15 ml d'eau, séchée sur Na₂SO₄, évaporée à sec et séchée au vide poussé. Le résidu (6,3 g, 93%) est cristallisé d'un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 200 ml d'éther. Après 1 h à – 20°, on filtre, lave à l'éther, à l'éther de pétrole puis sèche sur KOH au vide poussé. On obtient 5,8 g (86%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 85°–90°, très hygroscopique et très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -70 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); – 47° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{8,8}^0 = 0,8$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{25}H_{41}O_9N_5$	Calc. C 54,0	H 7,4	O 25,9	N 12,6%
(555,6)	Tr. „ 54,3	„ 7,6	„ 25,5	„ 12,3%

b) On obtient le même produit par hydrogénation du N-CBO-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (IV-40), avec un rendement de 93%.

L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-48). On dissout 6,8 g (12,2 mmoles) de l'ester méthylique précédent (IV-47) dans 80 ml de méthanol refroidi à – 10° puis ajoute, lentement et en maintenant à – 10°, 20 ml d'hydrate d'hydrazine. Après une nuit à 0°, on évapore à 0° au vide de la trompe à eau pendant 4 h et ensuite au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. pendant 2 h. On reprend la masse 3 fois par de l'éther, triture, filtre et sèche au vide poussé. On redissout dans 30 ml de méthanol, ajoute 80 ml de chlorure de méthylène, puis 400 ml d'éther, laisse à – 20° pendant 1 nuit, filtre, lave avec de l'éther et triture le produit solide avec du chlorure de méthylène. On recrystallise dans un mélange de 60 ml de méthanol, 80 ml de chlorure de méthylène et 300 ml d'éther, laisse une nuit à – 20°, filtre, lave avec de l'éther, du chlorure de méthylène, et finalement avec de l'éther. On obtient 4,2 g (61,5%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 130° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -68 \pm 1^\circ$

($c = 2$; méthanol); $-42,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^g = 0,7$ Try; $E_{6,8}^g = 0,3$ Try; $E_{1,9}^d = 1,1$ Glu; $E_{6,8}^d = 0,8$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{24}H_{41}O_8N_7$	Calc.	C 51,8	H 7,4	O 23,0	N 17,6%
(555,6)	Tr.	„ 51,9	„ 7,7	„ 22,6	„ 17,5%

II. Pentapeptides

N-CBO-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (V-1). On dissout 2,38 g (6,2 mmoles) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide* (II-4) [1] dans un mélange, refroidi à -5° , de 12 ml d'acide acétique, 15 ml d'eau et 5 ml de HCl 4N, ajoute 7 ml de NaNO₂ 1N puis, après 6 min, 7 ml de K₂CO₃ à 50% et 20 ml d'eau à 0°, filtre et lave le précipité par H₂O à 0°, K₂CO₃ 50% à 0° et H₂O. On dissout le solide dans un mélange de 15 ml de diméthylformamide et 15 ml d'acétate d'éthyle refroidi à 0°, sèche la solution organique sur Na₂SO₄, filtre et ajoute au filtrat une solution de 12 ml de diméthylformamide contenant 3,2 g (6,2 mmoles) de bromhydrate de *L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle*⁵⁾ et 0,87 ml (6,2 mmoles) de triéthylamine. On garde le mélange 2 h à 0° puis 2 jours à temp. ordinaire, évapore au vide à 60°, reprend le résidu dans l'eau, acidifie à pH 2 par HCl 1N, agite 1/2 h à temp. ordinaire, essore le solide, le lave par HCl 1N, Na₂CO₃ 1N, eau, HCl 1N et eau. On purifie le produit en le dissolvant dans un mélange de 50 ml de tétrahydrofurane et 10 ml d'eau et en le précipitant par un excès d'eau. Après essorage et séchage, on obtient 3,83 g (78%) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle* de F. 165° (déc.). On recrystallise le produit par addition de 130 ml d'éther à sa solution dans 80 ml de tétrahydrofurane chaud. On obtient ainsi 3,2 g (65%) de produit de F. 172° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-22^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^g = 0,8$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{41}H_{52}O_{10}N_6$	Calc.	C 62,3	H 6,7	O 20,2	N 10,7%
(788,9)	Tr.	„ 62,4	„ 6,8	„ 20,2	„ 10,8%

L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (V-2). On dissout 2,00 g (2,54 mmoles) de l'ester *p-nitrobenzylique* précédent (V-1) dans un mélange de 45 ml de solution 1N de HBr dans l'acide acétique et de 3 ml d'anhydride acétique. On garde la solution 1 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, triture le résidu solide dans 150 ml d'éther, essore, lave par l'éther, l'éther de pétrole, sèche au vide poussé sur KOH et obtient 1,84 g (95%) de bromhydrate de *L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle* de F. 215° (déc.). On redissout le solide dans un mélange de dioxanne et d'eau, traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore le solvant au vide, sèche au vide poussé, triture dans l'éther et sèche. On obtient ainsi 1,35 g (80%) de *L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle* de F. 153° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -12,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^g = 0,8$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{33}H_{46}O_8N_6$	Calc.	C 60,7	H 7,1	O 19,6	N 12,8%
(654,8)	Tr.	„ 60,4	„ 7,2	„ 19,8	„ 13,1%

N-CBO-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (V-3). On dissout 15,4 g (40 mmoles) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide* (II-4) [1] dans un mélange refroidi à -5° , de 80 ml d'acide acétique, 40 ml de HCl 4N et 90 ml d'eau, ajoute 45 ml de NaNO₂ 1N agite encore 8 min, ajoute 100 ml d'eau à 0° et 60 ml de K₂CO₃ à 50% à 0°, extrait le précipité formé dans de l'acétate d'éthyle à 0°, lave la solution organique par K₂CO₃ à 50% à 0°, sèche sur Na₂SO₄ et filtre dans un mélange, refroidi à 0°, de 100 ml de diméthylformamide, 13,5 g (32,8 mmoles) de bromhydrate de *L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide* (préparé à partir du *N-CBO-tripeptidamide* correspondant (III-35) [1] par scission du groupe CBO au moyen d'une solution de HBr dans l'acide acétique) et de 5 ml (35,6 mmoles) de triéthylamine. On garde le mélange 2 h à 0° et ensuite 1 jour à temp. ordinaire, évapore à sec au vide, reprend le résidu par de l'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, triture, essore, lave à l'eau, et sèche. On obtient 19,0 g de produit de F. 270° env., insoluble dans les solvants habituels. On purifie le produit par chauffage à reflux de sa suspension dans 300 ml de méthanol, essorage et lavage par du méthanol bouillant. Après séchage, on obtient

⁵⁾ Obtenu à partir de *N-CBO-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle* (III-33) [1] par action d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique, suivie de précipitation à l'éther.

16,7 g (78%) de N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 270°. Un échantillon de 2 g est recristallisé, pour l'analyse, par dissolution dans 250 ml de diméthylformamide à 80° et addition de 800 ml d'eau à 0°. Après essorage et séchage, on obtient 1,4 g de produit de F. 270°. $[\alpha]_D^{25} = -36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-21,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,8$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{34}H_{48}O_7N_6$	Calc. C 62,6	H 7,4	O 17,2	N 12,9%
(652,8)	Tr. „ 62,4	„ 7,4	„ 17,2	„ 12,8%

L-Alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (V-4). On dissout 15,0 g (23 mmoles) de l'amide précédent (V-3) dans 250 ml de solution 2N de HBr dans l'acide acétique additionné de 5 ml d'anhydride acétique, garde la solution 1½ h à temp. ordinaire, concentre à demi-volume, ajoute 600 ml d'éther, triture, essore le solide, le lave par l'éther et l'éther de pétrole, sèche et obtient 13,3 g de F. 270°. On dissout le produit obtenu dans un mélange 1:1 de dioxanne et d'eau et traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique. On évapore la solution à sec, sèche et obtient 8,2 g (69%) de L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 260°. $[\alpha]_D^{25} = -12,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^a = 0,8$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{26}H_{42}O_5N_6$	Calc. C 60,2	H 8,2	O 15,5	N 16,2%
(518,7)	Tr. „ 60,3	„ 8,4	„ 16,3	„ 15,9%

N-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-L-méthioninamide (V-5). On dissout 2,9 g (5 mmoles) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-hydrazide (IV-9) dans un mélange, refroidi à -5° , de 10 ml HCl 2N et de 35 ml de diméthylformamide, ajoute lentement 5,5 ml de $NaNO_2$ 1N, agite 12 min à -5° , ajoute 2,8 ml (20 mmoles) de triéthylamine puis 1,0 g (6,7 mmoles) de L-méthioninamide (I-24) [1] et 15 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore au vide à 60°, triture le résidu avec de l'éther, filtre, sèche au vide, suspend le solide dans 30 ml d'eau froide, amène le pH à env. 2 par HCl 1N, agite, filtre, lave à l'eau, redissout le produit dans 60 ml d'eau froide contenant de la triéthylamine, acidifie ensuite à pH 1 env. par HCl 1N, filtre le précipité formé, lave à l'eau, sèche au vide poussé à 45° en présence de KOH et obtient 2,23 g (64%) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-L-méthioninamide de F. 235° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -34,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-25,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,92$ Try; $E_{5,8}^a = 0$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{32}H_{50}O_5N_6S$	Calc. C 55,4	H 7,3	O 20,8	N 12,1	S 4,6%
(694,9)	Tr. „ 55,1	„ 7,3	„ 20,6	„ 12,5	„ 4,3%

α -L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-L-méthioninamide, CF_3COOH (V-6). On dissout 2,1 g (3,0 mmoles) de l'amide précédent (V-5) dans 20 ml d'acide trifluoroacétique, garde à temp. ordinaire 1 h, évapore le solvant au vide, sèche au vide poussé à 45° en présence de KOH et obtient 2,1 g (99%) de trifluoroacétate de α -L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-L-méthioninamide de F. 255° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^a = 0,92$ Try; $E_{5,8}^a = 0$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{29}H_{43}O_9N_6S F_3$	Calc. C 49,2	H 6,1	N 11,9	S 4,5	F 8,0%
(708,8)	Tr. „ 49,5	„ 6,1	„ 12,1	„ 4,3	„ 7,9%

N-CCP-L-Phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (V-7). Dans 15 ml de diméthylformamide, on dissout 0,863 g (2,00 mmoles) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25), 0,855 g (2,12 mmoles) de N-CCP-L-phénylalaninate de *p*-nitrophényle (I-27) [1] et garde le mélange 4 jours à temp. ordinaire. On évapore le solvant, triture le résidu avec de l'éther, essore, sèche, reprend par 15 ml d'eau, triture et essore. On recristallise le produit en ajoutant un excès d'eau à sa solution chaude dans 80 ml de tétrahydrofurane et 20 ml d'eau, garde 1 nuit à 0°, essore le précipité obtenu, le sèche et le triture avec de l'éther. On obtient ainsi 1,14 g (82%) de N-CCP-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -26,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-19^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,84$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{43}H_{54}O_7N_6S$	Calc. C 59,0	H 7,9	O 16,2	N 12,2	S 4,6%
(690,9)	Tr. „ 58,9	„ 7,9	„ 16,1	„ 12,3	„ 4,6%

A partir de N-CCP-L-phénylalaninate de trichloro-2, 4, 5-phényle (I-28) [1], on obtient le même produit avec un rendement de 78%.

N-CTB-L-Phénylalaninyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (V-8). On dissout 1,35 g (3,03 mmoles) de N-CTB-L-phénylalaninate de trichloro-2, 4, 5-phényle (I-30) [1] dans un mélange de 1,0 g (2,31 mmoles) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 12 ml de diméthylformamide, et garde la solution 3 jours à temp. ordinaire. On éloigne le solvant à 60° au vide, triture avec de l'éther et essore. On cristallise le produit par dissolution à chaud dans 30 ml de tétrahydrofurane et 5 ml d'eau, adjonction de 250 ml d'eau et séjour de 1 nuit à 0°. On essore, lave à l'eau, sèche et obtient 1,1 g (70%) de N-CTB-L-phénylalaninyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 230° puis 255° (double F!). $[\alpha]_D^{25} = -29,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-23^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,8$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{39}H_{54}O_7N_6S$	Calc. C 58,3	H 8,0	O 16,5	N 12,4	S 4,7%
(678,9)	Tr. ,, 58,1	,, 8,2	,, 16,8	,, 12,6	,, 4,9%

L-Phénylalaninyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (V-9). — a) *A partir de N-CTB-pentapeptide*. On dissout 0,90 g (1,32 mmole) du N-CTB-pentapeptide précédent (V-8) dans 20 ml d'acide trifluoroacétique, garde la solution 1 h à temp. ordinaire, évapore, triture le résidu dans l'éther, essore le solide et le sèche. On dissout le produit obtenu dans un mélange de dioxane/eau 1:1 et le traite par de l'Amberlite-IRA-410 sous forme basique. On éloigne le solvant au vide, sèche le résidu, cristallise du diméthylformamide à 60° par addition d'un excès d'éther, garde 1 nuit à -20° , essore et sèche. On obtient ainsi 0,53 g (69%) de L-phénylalaninyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 160° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-16^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,75$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{28}H_{46}O_5N_6S + 1\frac{1}{2}H_2O$	Calc. C 55,6	H 8,1	O 17,2	N 13,9	S 5,3%
(578,8 + 27,0)	Tr. ,, 55,7	,, 8,2	,, 17,6	,, 14,1	,, 4,9%

b) *A partir de N-CCP-pentapeptide*. Après scission de 4 h par HBr dans l'acide acétique et traitement comme ci-dessus, on obtient, avec un rendement de 65%, un produit ayant les mêmes caractéristiques que sous a).

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^E-CTB-L-lysinate de méthyle (V-10). On dissout 3,4 g (10 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglytamate de *p*-nitrophényle (I-31) dans 30 ml de diméthylformamide, ajoute 5,73 g (10 mmoles) de L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^E-CTB-L-lysinate de méthyle (préparé par hydrogénation dans le méthanol, en présence de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné, de N-CBO-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^E-CTB-L-lysinate de méthyle (IV-13)) et agite le mélange 2 jours à temp. ordinaire. On éloigne le solvant à 55° au vide, triture le résidu dans de l'éther, agite 4 h à 20°, filtre, lave avec de l'éther, reprend le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et de chlorure de méthylène, lave par H₂O à 0°, HCl 0,5N à 0°, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide et sèche le produit pulvéulent obtenu au vide poussé. On redissout dans 20 ml de chlorure de méthylène, ajoute de l'éther en excès, garde 5 jours à -20° , filtre, lave avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 4,4 g (57%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^E-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 100° (déc.), soluble dans l'eau. Un échantillon recristallisé pour l'analyse d'un mélange de chlorure de méthylène, d'acétate d'éthyle et d'éther, donne un produit de F. identique. $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-70^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^d = 0,8$ Try; $E_{6,8}^d = 0,6$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{37}H_{55}O_{11}N_7$	Calc. C 57,4	H 7,2	O 22,7	N 12,6%
(773,9)	Tr. ,, 57,1	,, 7,7	,, 23,0	,, 12,4%

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^E-CTB-L-lysyl-hydrazide (V-11). On dissout 2,6 g (3,36 mmoles) de l'ester méthylique précédent (V-10) dans 50 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine et garde la solution 22 h à temp. ord. On évapore au vide à 30°, ajoute du méthanol, évapore à nouveau, ajoute du benzène et évapore encore une fois au vide. On sèche au vide le résidu obtenu en présence de H₂SO₄ conc., triture la masse dans l'éther et sèche au vide poussé. On purifie le produit en le précipitant de sa solution dans 80 ml de méthanol chaud par adjonction de 80 ml de chlorure de méthylène et 120 ml d'acétate d'éthyle. Après séjour de 1 nuit à -20° , filtration, lavage au chlorure de méthylène puis à l'éther et séchage, on obtient 1,1 g de

produit de F. 140–150° (déc.). On récupère de la solution-mère encore 0,61 g de produit de F. 140° env. (déc.) soit au total 1,71 g (65,5%). On recristallise par dissolution dans 60 ml de méthanol chaud, addition de 60 ml de chlorure de méthylène puis d'éther jusqu'à trouble naissant. Après repos de 1 nuit à –20°, on essore le produit obtenu, le lave avec du chlorure de méthylène puis avec de l'éther et le sèche. On obtient ainsi 1,3 g (50%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-glutaminyll-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 155° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -52,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-30,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,7$ Try; $E_{8,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 1,08$ Try; $E_{8,8}^d = 0,64$ His (révélation par chlore, ninhydrine et FOLIN).

$C_{36}H_{55}O_{10}N_9 + \frac{1}{2}H_2O$	Calc.	C 55,3	H 7,2	O 21,5	N 16,1%
(773,9+9)	Tr.	,, 55,2	,, 7,5	,, 21,5	,, 16,0%

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (V-12). On dissout 2,5 g (6 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (III-45) [1] dans un mélange refroidi à –10° de 10 ml de diméthylformamide et 18 ml de HCl 1N, ajoute 6,5 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à –5°, 1,68 ml (12 mmoles) de triéthylamine, 1,87 g (5 mmoles) de L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (obtenu par hydrogénation du N-CBO-L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (II-6) [1]) et 30 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, reprend le résidu avec de l'eau, amène le pH à env. 7 par add. de NaHCO₃ 1N, évapore à sec au vide, reprend dans le minimum d'eau, acidifie à pH env. 2 par HCl 1N, extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique par un peu de NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant. On redissout le résidu dans 100 ml d'acétate d'éthyle bouillant, ajoute 1 volume d'éther, garde à –20° 1 nuit, filtre les cristaux obtenus, lave avec de l'éther, sèche au vide et obtient ainsi 1,21 g (32%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 120° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -56^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-42,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,88$ Try; $E_{8,8}^0 = 0,68$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{36}H_{53}O_{11}N_7$	Calc.	C 57,0	H 7,0	O 23,2	N 12,9%
(759,9)	Tr.	,, 56,7	,, 7,4	,, 23,4	,, 13,1%

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N^εCTB-L-lysyl-hydrazide (V-13). On dissout 1,0 g (1,31 mmole) de l'ester méthylique précédent (V-12) dans 20 ml de méthanol, ajoute 2 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 24 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène, évapore à nouveau, triture le résidu avec de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche et obtient 805 mg (80%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 155° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -52^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,62$ Try; $E_{8,8}^0 = 0,7$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,93$ Glu; $E_{8,8}^d = 0,67$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{35}H_{53}O_{10}N_9$	Calc.	C 55,3	H 7,0	O 21,1	N 16,6%
(759,9)	Tr.	,, 54,7	,, 7,3	,, 21,5	,, 16,9%

III. Hexapeptides

N-CTB-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-1). – a) On dissout 1,27 g (2,72 mmoles) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrazide (III-3) dans un mélange, refroidi à –5°, de 20 ml de diméthylformamide et 6 ml de HCl 1N, ajoute 2,9 ml de NaNO₂ 1N puis, après 10 min à –5°, amène le pH à 9 environ par adjonction de NaHCO₃ solide et de Na₂CO₃ 1N. On extrait la solution aqueuse par de l'acétate d'éthyle froid, lave la solution organique par NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄ et filtre dans un mélange, refroidi à 0°, de 1,06 g (2,8 mmoles) d'acétate de glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-22), 0,40 ml (2,8 mmoles) de triéthylamine et 20 ml de diméthylformamide. On concentre pendant 4 h au vide à temp. ordinaire, garde le mélange 1 nuit à temp. ord., éloigne le solvant au vide à 60°, reprend le résidu dans 50 ml d'eau froide, amène à pH 2 au moyen d'HCl 1N, filtre, lave à l'eau, reprend par 20 ml de diméthylformamide à 80°, ajoute 150 ml d'eau froide contenant quelques gouttes de HCl 1N, filtre, lave à l'eau et sèche. On obtient ainsi 1,5 g (72,5%) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.), inchangé par recristallisation dans

le méthanol. $[\alpha]_D^{25} = -30,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,7$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{38}H_{59}O_3N_7S$	Calc. C 57,6	H 7,9	O 17,1	N 13,1	S 4,3%
(750,0)	Tr. „ 57,4	„ 8,0	„ 17,5	„ 13,4	„ 4,3%

b) On dissout 2,0 g (5,7 mmoles) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (II-2) dans un mélange, refroidi à -5° , de 20 ml d'eau et 5 ml de HCl 1N, ajoute 6 ml de $NaNO_2$ 1N puis, après 10 min à -5° , amène le pH à 9 environ au moyen de $NaHCO_3$ solide et de Na_2CO_3 1N. On extrait la solution aqueuse par de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique par NaCl 30%, sèche sur Na_2SO_4 et filtre dans un mélange, refroidi à 0° , de 2,16 g (5 mmoles) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et de 20 ml de diméthylformamide; on concentre au vide à temp. ordinaire, puis agite 1 jour à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide à 60° , reprend le résidu par 80 ml d'eau froide, amène à pH 2 env., filtre, lave à l'eau, reprend le solide dans 50 ml de diméthylformamide à 80° , refroidit à 0° , ajoute 300 ml d'eau contenant 2 ml de HCl 1N, filtre, lave à l'eau, sèche et obtient 2,83 g (74%) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.), inchangé après recristallisation dans le méthanol. $[\alpha]_D^{25} = -31,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide).

c) On dissout 0,55 g (1,5 mmole) de N-CTB-L-alanine de trichloro-2,4,5-phényle (I-5) [1] dans 15 ml de diméthylformamide, ajoute 0,83 g (1,2 mmole) de trifluoroacétate de L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (V-9) et 0,17 ml (1,2 mmole) de triéthylamine. On agite le mélange à temp. ordinaire pendant 3 jours, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'éther, filtre l'insoluble, sèche, le suspend dans 40 ml d'eau froide, amène le pH à env. 2 par HCl 1N, agite, filtre, lave avec de l'eau, redissout dans 20 ml de diméthylformamide à 80° , ajoute 80 ml d'eau acidifiée à pH 2 par HCl 1N, refroidit à 0° , filtre le solide formé, lave avec de l'eau, sèche et obtient 0,53 g (58%) de produit identique à a) et b).

L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, CF_3COOH (VI-2). On dissout l'hexapeptide-amide précédent (VI-1) dans l'acide trifluoroacétique et laisse 1 h à temp. ordinaire. Après éloignement du solvant, trituration dans l'éther, essorage et séchage au vide poussé sur KOH, on obtient (avec un rendement quantitatif) le trifluoroacétate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -21,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^d = 0,77$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{33}H_{52}O_3N_7S F_3$	Calc. C 52,0	H 6,9	N 12,8	S 4,2	F 7,5%
(763,9)	Tr. „ 51,6	„ 7,0	„ 13,0	„ 4,2	„ 7,2%

N-CTB-L-Alanyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalalaninate de méthyle (VI-3). On dissout 1,9 g (3,7 mmoles) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-6) [1] dans 14 ml de HCl 1N refroidi à -5° , ajoute 3,9 ml de $NaNO_2$ 1N, agite 10 min à -5° , ajoute du Na_2CO_3 et du $NaHCO_3$ solides, extrait l'azide avec de l'acétate d'éthyle à 0° , lave la solution organique avec NaCl 30%, sèche sur Na_2SO_4 , filtre dans une solution refroidie à 0° de 1,8 g (4,0 mmoles) de bromhydrate de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalalaninate de méthyle (III-11) [1] et 0,56 ml (4,0 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml de diméthylformamide. On éloigne l'acétate d'éthyle au vide, garde 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau à 0° , acidifie à pH 2 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble et le lave avec de l'eau. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de KOH solide, on redissout le solide dans 80 ml de méthanol bouillant, ajoute 120 ml d'éther, garde 1 nuit à -20° , filtre le précipité obtenu et obtient ainsi après séchage 1,57 g (50%) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalalaninate de méthyle de F. 225° après préfusion à 210° env. $[\alpha]_D^{25} = -26^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^d = 1,05$ Glu; $E_{5,5}^d = 1,1$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{30}H_{42}O_{13}N_8$	Calc. C 55,0	H 7,3	O 24,4	N 13,2%
(850,9)	Tr. „ 55,1	„ 7,8	„ 24,7	„ 13,2%

N-CTB-L-Alanyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (VI-4). On dissout par chauffage dans 40 ml de méthanol 1,4 g (1,6 mmole) de l'ester méthylique précédent (VI-3), ajoute 5 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 21 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans du benzène, évapore à nouveau, triture dans de l'éther, filtre, lave avec du méthanol puis avec de l'éther, sèche au vide poussé en présence de

H₂SO₄ conc. et obtient ainsi 1,28 g (91%) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-hydrazide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^d = 0,4$ Try; $E_{8,8}^g = 0$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,77$ His; $E_{5,8}^d = 1,0$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{38}H_{62}O_{12}N_{10}$	Calc.	C 53,6	H 7,3	O 22,6	N 16,5%
(851,0)	Tr.	„ 53,3	„ 7,5	„ 22,9	„ 16,4%

N-CBO-L-Asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (VI-5). On dissout, dans un mélange de 50 ml de chloroforme et de 30 ml de diméthylformamide, 6,25 g (8,6 mmoles) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (V-2), 1,26 ml (9,0 mmoles) de triéthylamine et 3,7 g (9,5 mmoles) de N-CBO-L-asparaginate de *p*-nitrophényle [4]. Après 30 min d'agitation, le produit précipite. On ajoute alors 10 ml de diméthylformamide et agite 1 jour à temp. ordinaire. On évapore le solvant au vide, reprend le résidu par 200 ml d'eau, amène le pH à 2 par HCl 1N, ajoute 200 ml d'éther, agite le mélange et essore l'insoluble qu'on lave à l'eau et à l'éther. On recristallise le produit en le dissolvant dans 60 ml de diméthylformamide à 60°, ajoute 600 ml d'acétone et garde 1 nuit à -20°. On essore, lave le solide avec de l'acétone, sèche et obtient 5,35 g (70%) de N-CBO-L-asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-31,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,6$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{45}H_{58}O_{12}N_8$	Calc.	C 59,8	H 6,5	O 21,2	N 12,4%
(903,0)	Tr.	„ 59,9	„ 6,9	„ 21,4	„ 12,4%

N-CBO-L-Asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-6). On dissout 2,6 g (5,0 mmoles) de L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (V-4) dans 60 ml de diméthylformamide à 90°, refroidit à temp. ordinaire, ajoute 3,9 g (10 mmoles) de N-CBO-L-asparaginate de *p*-nitrophényle [4], garde la solution 4 jours à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide à 60°, triture le résidu dans l'éther, essore, lave le solide par de l'acétate d'éthyle bouillant, sèche et obtient 3,2 g (83%) de produit de F. 270°. On recristallise le produit par addition de 600 ml d'acétone à sa solution dans 250 ml de diméthylformamide à 80°. On obtient ainsi, après séchage, 2,8 g (73%) de N-CBO-L-asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 270°. $[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,35$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^d = 0,75$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{38}H_{54}O_9N_8$	Calc.	C 59,5	H 7,1	O 18,8	N 14,6%
(766,9)	Tr.	„ 59,4	„ 7,5	„ 18,6	„ 14,6%

L-Asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (VI-7). On dissout 5,3 g (5,9 mmoles) de N-CBO-L-asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (VI-5) dans un mélange de 150 ml d'une solution 2N de HBr dans l'acide acétique et de 5 ml d'anhydride acétique, garde 1½ h à temp. ordinaire, évapore au vide, triture le résidu sirupeux dans l'éther, essore le produit solide, le lave avec de l'éther et de l'éther de pétrole et le sèche au vide poussé sur KOH. On dissout le solide dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau, amène à pH 8,5–9 par Na₂CO₃, sépare le précipité obtenu et le lave à l'eau. On sèche au vide poussé sur KOH et obtient 3,6 g (79%) de produit de F. 220° (déc.), qu'on recristallise par dissolution dans 30 ml de diméthylformamide, addition de 450 ml d'eau et refroidissement à 0°. On essore, lave par l'eau, sèche et obtient 2,7 g (60%) de L-asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle de F. 222° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-33^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,7$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{37}H_{52}O_{10}N_8$	Calc.	C 57,8	H 6,8	O 20,8	N 14,6%
(768,9)	Tr.	„ 57,8	„ 7,0	„ 21,0	„ 14,5%

L-Asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-8). On dissout 2,90 g (3,78 mmoles) de N-CBO-L-asparaginyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-6) dans une solution de HBr dans l'acide acétique et garde le mélange 1½ h à temp. ordinaire. On évapore au vide, triture le résidu sirupeux dans l'éther, essore, lave par l'éther, sèche, reprend le solide dans un mélange de dioxanne/eau 1:1 et traite par l'Amberlite IRA-410 sous forme basique. On concentre la solution au vide à 50 ml, essore le précipité formé, lave

à l'eau puis avec un mélange de méthanol/éther 1:10 et sèche. On obtient ainsi 1,75 g (73%) de L-asparaginyll-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 260°. $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,8$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{30}H_{48}O_7N_8$	Calc.	C 56,9	H 7,7	O 17,7	N 17,7%
(632,8)	Tr.	„ 56,8	„ 7,8	„ 17,3	„ 18,0%

L-Asparaginyll-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine (VI-9). On dissout 0,77 g (1 mmole) de L-asparaginyll-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (VI-7) dans un mélange de 50 ml de méthanol, 2 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique glacial et hydrogène en présence de 0,5 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné. On filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, lave par de l'acide acétique aqueux à 90%, éloigne le solvant au vide, triture le résidu avec de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche et obtient 0,45 g (68%) de L-asparaginyll-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -28^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,77$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{30}H_{47}O_8N_7$	Calc.	C 56,8	H 7,5	O 20,2	N 15,5%
(663,7)	Tr.	„ 56,5	„ 7,9	„ 20,3	„ 15,4%

N-CBO-(β -O-Benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (VI-10). On dissout 965 mg (2,70 mmoles) de N-CBO-L-aspartate de β -benzyle [5] dans un mélange, refroidi à 0°, de 20 ml de tétrahydrofurane et de 10 ml de diméthylformamide contenant 1,74 g (2,66 mmoles) de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (V-2) et ajoute 567 mg (2,75 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide. On garde la solution 4 jours à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (400 mg), concentre à petit volume, ajoute 100 ml d'acétone, garde 6 h à -20°, essore les cristaux et les sèche. On obtient ainsi 2,2 g (83%) de N-CBO-(β -O-Benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle de F. 218°. $[\alpha]_D^{25} = -22,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,7$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{52}H_{65}O_{13}N_7$	Calc.	C 62,7	H 6,4	O 20,9	N 9,9%
(994,1)	Tr.	„ 62,9	„ 6,4	„ 19,9	„ 9,9%

N-CBO-(β -O-Benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-11). On dissout 5,6 g (10,8 mmoles) de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (V-4) dans 250 ml de diméthylformamide à 80°, refroidit à temp. ordinaire, ajoute 3,9 g (10,9 mmoles) de N-CBO-L-aspartate de β -benzyle [5], 2 ml d'acétonitrile, refroidit à 0°, ajoute 2,5 g (12,1 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide et garde la solution 4 jours à temp. ordinaire. On filtre de la dicyclohexylurée, éloigne le solvant au vide, triture le résidu par de l'acétate d'éthyle, essore, sèche et recrystallise le produit par addition de 300 ml d'acétone à sa solution dans 100 ml de diméthylformamide à 70°. On obtient ainsi 6,5 g (70%) de N-CBO-(β -O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 262° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -27,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,75$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{46}H_{69}O_{10}N_7$	Calc.	C 63,1	H 6,9	O 18,6	N 11,4%
(858,0)	Tr.	„ 62,7	„ 7,2	„ 18,4	„ 12,0%

L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-12). On hydrogène 4,8 g (5,6 mmoles) de l'amide précédent (VI-11) dissous dans un mélange de 180 ml d'acide acétique et 70 ml d'eau en présence de 4 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6], préhydrogéné. Après 3 h d'hydrogénation, on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore à sec, sèche au vide poussé, triture dans l'éther, essore et sèche. On obtient ainsi 3,5 g (100%) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 250-260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,78$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{30}H_{47}O_8N_7$	Calc.	C 56,9	H 7,5	O 20,2	N 15,4%
(633,7)	Tr.	„ 56,9	„ 8,2	„ 19,6	„ 15,2%

L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine (VI-13). On dissout 1,0 g (1 mmole) de N-CBO-(β -O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (VI-10) dans un mélange de 25 ml d'acide acétique et 25 ml d'eau et hydrogène en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [6] préhydrogéné. On filtre

du catalyseur sur Hyflo-Supercel, éloigne le solvant au vide, triture le résidu avec de l'éther, filtre, sèche, redissout dans un mélange chaud de tétrahydrofurane et d'eau, ajoute de l'eau, refroidit à 0°, filtre le solide et le sèche au vide en présence de NaOH solide. On obtient 0,42 g (66%) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -29 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,73$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{30}H_{46}O_9N_6$	Calc. C 56,8	H 7,3	O 22,7	N 13,3%
(634,7)	Tr. ,, 56,8	,, 7,5	,, 22,3	,, 13,3%

N-CTB-L-Protyl-L-séryl-N ϵ -CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (VI-14). On dissout 2,72 g (5 mmoles) de N-CTB-L-protyl-L-séryl-N ϵ -CTB-L-lysyl-hydrazide (III-37) [1] dans 16 ml de HCl 1N refroidi à 0°, ajoute 5,2 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute du Na₂CO₃ et du NaHCO₃ solides, extrait l'azide avec de l'acétate d'éthyle à 0°, lave la solution organique avec NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, filtre dans une solution refroidie à 0° de 2,34 g (5,25 mmoles) de bromhydrate de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-11) [1] et 0,74 ml (5,3 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml de diméthylformamide. On éloigne l'acétate d'éthyle au vide, garde 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau à 0°, acidifie à pH 2 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble et le lave avec de l'eau. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de NaOH solide, on redissout le solide dans 80 ml de méthanol bouillant, ajoute 120 ml d'éther, garde 1 nuit à -20°, filtre le précipité et obtient ainsi, après séchage, 2,07 g (47%) de N-CTB-L-protyl-L-séryl-N ϵ -CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 198° (après préfusion à 172°). $[\alpha]_D^{25} = -42 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^0 = 1,1$ His (révélation par chlore, isatine et ninhydrine).

$C_{41}H_{64}O_{13}N_8$	Calc. C 56,2	H 7,4	O 23,7	N 12,8%
(877,0)	Tr. ,, 56,0	,, 7,9	,, 23,6	,, 12,5%

N-CTB-L-Protyl-L-séryl-N ϵ -CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (VI-15). On dissout par chauffage dans 40 ml de méthanol 1,8 g (2,05 mmoles) de l'ester méthylique précédent (VI-14), ajoute 5 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 21 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans du benzène, évapore à nouveau, triture dans de l'éther, filtre, lave avec du méthanol puis avec de l'éther, sèche au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. et obtient ainsi 1,47 g (82%) de N-CTB-L-protyl-L-séryl-N ϵ -CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -55,5 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,6$ Try; $E_{5,8}^0 = 0$ (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^0 = 0,8$ His; $E_{5,8}^0 = 1,0$ His (révélation par chlore, FOLIN, isatine et ninhydrine).

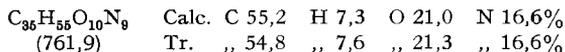
$C_{40}H_{64}O_{12}N_{10}$	Calc. C 54,8	H 7,4	O 21,9	N 16,0%
(877,0)	Tr. ,, 54,7	,, 7,7	,, 21,8	,, 16,2%

N-CTB-L-Protyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (VI-16). On dissout 2,2 g (5,1 mmoles) de N-CTB-L-protyl-L-séryl-L-norleucylhydrazide (III-39) [1] dans 16 ml HCl 1N refroidi à -5°, ajoute 5,3 ml NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute du Na₂CO₃ et du NaHCO₃ solides, extrait l'azide avec de l'acétate d'éthyle à 0°, lave la solution organique avec NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, filtre dans une solution refroidie à 0° de 30 ml de diméthylformamide, contenant 2,30 g (5,2 mmoles) de bromhydrate de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-11) [1] et 0,74 ml (5,3 mmoles) de triéthylamine. On éloigne l'acétate d'éthyle au vide, garde 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau à 0°, acidifie à pH 2 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble et le lave à l'eau. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de KOH solide, on redissout le solide dans 80 ml de méthanol chaud, ajoute 120 ml d'éther, garde 1 nuit à -20°, filtre le précipité formé et obtient après séchage, 1,69 g (43,5%) de N-CTB-L-protyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 228° (après préfusion à 198°). $[\alpha]_D^{25} = -53 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,72$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,7$ His (révélation par chlore et isatine).

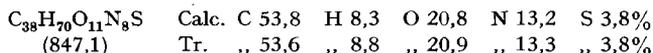
$C_{36}H_{55}O_{11}N_7$	Calc. C 56,7	H 7,3	O 23,1	N 12,9%
(761,9)	Tr. ,, 56,3	,, 7,6	,, 22,8	,, 13,1%

N-CTB-L-Protyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (VI-17). On dissout par chauffage dans 40 ml de méthanol 1,5 g (2,0 mmoles) de l'ester méthylique précédent (VI-16), ajoute 5 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 21 h à temp. ordinaire, éloigne

le solvant au vide, reprend le résidu dans du benzène, évapore à nouveau, triture dans de l'éther, filtre, lave avec du méthanol puis avec de l'éther, sèche au vide poussé en présence de H_2SO_4 conc. et obtient ainsi 1,26 g (83%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrasid de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -68^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^o = 0,7$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,96$ Glu; $E_{5,8}^d = 1,6$ Try (révélation par chlore, FOLIN et isatine).



N-CTB-L-Séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-18). On dissout 0,89 g (2 mmoles) de N-CTB-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrasid (II-27) dans un mélange, refroidi à -5° , de 20 ml de diméthylformamide et 8 ml de HCl 1N, ajoute 2,1 ml de $NaNO_2$ 1N puis, après 10 min à -5° , 0,84 ml (6 mmoles) de triéthylamine, 0,75 g (1,73 mmole) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 20 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans l'éther, filtre, lave à l'éther, sèche, reprend le solide dans 100 ml d'eau froide, acidifie à pH 2 env. par HCl 1N, agite, filtre, lave à l'eau, redissout l'insoluble en le chauffant à reflux dans un mélange de 80 ml de tétrahydrofur et 15 ml d'eau, verse la solution dans 200 ml d'eau froide contenant 1 ml de HCl 1N, filtre, lave à l'eau et sèche à 45° au vide poussé en présence de NaOH solide. On obtient ainsi 0,90 g (61%) de N-CTB-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 210° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -58,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^d = 0,97$ Glu; $E_{5,8}^d = 0,88$ His (révélation par chlore et ninhydrine).



L-Séryl-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, 2 CF₃COOH (VI-19). On scinde l'hexapeptide protégé précédent (VI-18) par séjour de 90 min dans l'acide trifluoroacétique, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans l'éther, filtre, lave à l'éther, à l'acétone puis encore à l'éther. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de NaOH solide, on obtient, avec un rendement de 70% environ, le ditrifluoroacétate de L-séryl-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 160° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -35^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^o = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^o = 0,97$ His (révélation par chlore et ninhydrine).



SUMMARY

The preparation of new tetrapeptides, pentapeptides and hexapeptides, which constitute intermediates in the synthesis of Eledoisin analogues, is described.

Laboratoires de chimie pharmaceutique,
SANDOZ S.A., Bâle

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* **46**, 1637 (1963).
- [2] TH. WIELAND & G. PFLEIDERER, *Angew. Chem.* **67**, 257 (1955).
- [3] R. A. BOISSONNAS & R. L. HUGUENIN, *Helv.* **43**, 182 (1960).
- [4] R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, R. L. HUGUENIN, P. A. JAQUENOUD & ED. SANDRIN, *Helv.* **46**, 2347 (1963); M. BODANSZKY & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5688 (1959).
- [5] P. M. BRYANT, R. H. MOORE, P. J. PIMLOTT & G. W. YOUNG, *J. chem. Soc.* **1959**, 3868.
- [6] R. KUHN & H. J. HAAS, *Angew. Chem.* **67**, 785 (1955).
- [7] GEORGE W. ANDERSON & ANNE C. MCGREGOR, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6180 (1957).
- [8] R. W. CHAMBERS & F. H. CARPENTER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1522 (1955).
- [9] F. C. MCKAY & N. F. ALBERTSON, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4686 (1957).
- [10] ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* **46**, 1637 (1963), note 47.